ANS-SYMPATHETIC

نيجي بقي للمجموعة الجديدة في الأدوية بتاعتنا وهي ال:

sympathomimetics

يعني ايه الكلمة دي؟

طب نفتكر كده يعني ايه parasympathomimetics؟
دي كانت drugs بتعمل action زي ال parasympathetic وكان ليهم اسم تاني cholinergic agonist وده بيشغلوا muscarinic واحتمال يشغلوا nicotinic كمان.

وكنا بنقسمهم على حسب ال mechanism اللي يشتغل مباشرة على ال Receptor كنا بنسميه direct واللي يشتغل بحيث يوقف شغل ال cholinesterase فيحافظ على ال endogenous Ach بنسميه indirect ودول هما ال anticholinesterases.

النهاردة بقه المجموعة بتاعتنا adrenergic agonists، sympathomometics، بتعمل شغل زي ال sympathetic nervous system.

طيب مين بقه ال adrenergic دول؟ β & α. طيب ال:

- α1 بتشغل ← Gq
- 2 Gi
- all Gs

اتفضل عدّ 3 أماكن كبار فيهم 1:

1. Smooth muscle.
2. Apocrine sweat glands (palm- sole).
3. Neuromuscular junction. وأهم receptor فيهم Nm اللي بيعمل contraction.

اما ال ده فايدته ايه؟

1. Stimulation of neuromuscular transmission.
2. anti.fatigue يعني يخلي العضلة لما تنقبض يحصلها relaxation بسرعة عشان ميحصلهاش fatigue.

شغلة على ال smooth muscle بإنه يزود دخول ال Ca+2 وبالتالي يحصل contraction.

طيب مين ال smooth muscle؟

1.Blood vessels: وهي الأهم، كل ال BV عليهم 1 لكن ال blood vessels of skin and mucus membrane عندهم أكبر عدد من 1 ولما أشغلهم على أي mucus membrane محتقن بتضيع الأحتقان، لأن الأحتقان = vasodilatation، فلما يعمل vasoconstriction = decongestion، ولو اديته مع local anesthetic هيظبط ال action بتاعهم.

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

2. Bronchi: معليهاش. مفيهاش غير:
M3 constriction، 2 relaxation.
3. Eye.
4.GIT & Urinary bladder.
5.Genital systems.
Blood vessels: Main factor that controls ABP is the blood vessels and TPR

1 ABP TPR vasoconstriction.
لما هعمل vasoconstriction يبقى هزود ال total peripheral resistance فهعلي الضغط ال systolic وال diastolic، ولأن فيه حاجة اسمها reflex bradycardia يعني لما ضغط الدم يزيد ضربات القلب تقل.
ايه ده؟ هو مش ال sympathetic بيعمل tachycardia؟ آه، بس أنا هنا مش بتكلم على sympathetic، أنا بتكلم عن 1 agonist لما بديها بيحصل ايه.
قولي بقه استعمالأت ال 1 agonist ال therapeutic uses:

1. يوقف النزيف.
2. يضيع الأحتقان.
3. يحافظ على شغل ال local anesthesia.
4. يعلي الضغط في اللي عندهم hypotension.
5. ويقلل ضربات القلب في اللي عندهم tachycardia.

قولي 3 أدوية يعملوا tachycardia؟ «القلب عليه M2 بيقلل و 1 بيزود » و «لو استخدمنا digitalis ده يبقى استعنا بصديق»
أول طريقة عن طريق 1 agonist بال reflex اللي لسه قايلينه.
تاني طريقة لو شغلنا ال M2.
ثالث طريقة لو قفلنا ال 1 ب 1 blocker.
ال 2 هنأجلها شوية. بس لإن ال 2 شغلها عن طريقة Gi فهي معظم شغلها inhibitory، بتقلل ال sympathetic outflow وتقلل خروج ال noradrenaline، وبتقلل ال renin وال lipolysis وال insulin، بتزود بس ال platelets aggregation.

طيب الـ 1:

1.أهم مكان ليها ال heart، بتزود كل ال Cardiac properties:
بتزود ال automicity positive chronotropic
بما إننا زودنا ال contraction وال heart rate يبقى زاد معانا ال cardiac output.
كمان بيزود ال O2 consumption بتاع ال heart.

طب ايه استخدامات الـ 1 agonist؟

أولا بعالج بيهم ال bradycardia
ولإنهم بيزودوا ال A.V conduction فبيعالج ال A.V block.
طيب ايه الأعراض الجانبية اللي بيسببها ال 1 agonist؟
هيزود ال heart rate وهيخلي الواحد يحس بضربات قلبه ودة اسمه palpitation.
2.المكان التاني لل 1 في ال kidney هتزود ال Renin وخلاصة الكلام فيها ان هيعمل hypertension لإن هيشغل aldosterone.
3.كمان هينشط ال CNS بشرط يكون lipid soluble ويعدي ال BBB وهيعمل anxiety, tremors.
4.آخر مكان لل 1 هو ال adipose tissue بيعمل lipolysis وبتزود ال free fatty acids.

طيب الـ 2 بقه أهم مكان هو:

Smooth muscle.1
Liver .2
Pancreas .3
Skeletal muscle .4
Eye .5

أول حاجة في الـ smooth muscle:

1.هي ال blood vessels، ال 2 موجودة في كل ال BV لكن أكثر مكان هو ال blood vessels of skeletal muscles& coronary BV.
طب فكر معايا في دوا بيشتغل ك agonist لل 1 &2 أخباره ايه على واحد عنده angina pectoris اللي بيحصل فيها imbalance ما بين ال O2 supply and O2 need؟

ترجم الكلام ده بقا:
1 هيزود شغل القلب.
2 هيزود ال blood supply.
فلو كان بيعمل الأتنين بنفس المقدار مش هيبقى فيه مشكلة، المشكلة بقه إن بيزود ال cardiac work أكثر من انه بيزود الcoronary blood supply وبالتالي هو contraindicated in angina.
طيب ايه رأيك في ال blockers في حالة ال angina؟ هيقللوا ال 1 ودول أهم علاج بيعالجوا بيه ال angina.
2.طيب نكمل: ال 2 موجودين فين كمان غير ال blood vessels؟ عندنا كمان في ال bronchi:

لما أشغل ال 2 bronchial dilatation in bronchi.
أهم مجموعة في علاج ال Bronchial asthma هي ال selective 2 agonist.
- ملحوظة: أي حاجة فيها ابعد عنها في علاج ال angina لإن حتى ال 2 بتزود ال blood flow

لإنها بتعمل vasodilatation وهتعمل reflex tachycardia.

3.تالت مكان فيه smooth muscle هيبقى الـ GIT: الـ GIT كان فيه في الـ wall& sphincter. كل الـ وكل الـ ي الـ wall بيعملوا relaxation، لكن الـ في الـ sphincter بتعمل contraction.

الـ 2 برده في الـ wall of urinary bladder بيعملوا relaxation.

الـ 2 في الـ liver increase glycogenolysis: تكسير جليكوجين الـ liver وتدي glucose فبنستخدمه في الـ hypoglycemia. (بس الأستخدام ده مش مهم لإن الأسهل إني أدي glucose على طول intravenous.

الـ 2 بيقلل الـ insulin release والـ 2 بيزوده.

الـ 2 بيعمل ايه في الـ skeletal muscle؟

1. Tremors
2. VD of blood vessels of skeletal muscles
3. Hypokalemia

طيب كان بيعملها إزاي دي؟

بيعمل uptake of K+ from the blood to skeletal muscle

4. Glycogenolysis: بيكسر الـ glycogen اللي في الـ muscle بس مش بيدي glucose بيدي (lactic acid).

3 lipolysis free fatty acids

مجموعة النهاردة بقه الـ sympathomimetics:

على حسب الـ mechanism of action:

1. Direct sympathomimetics: بيشتغل على الـ receptor مباشرة الـ &.
2. Indirect: بالمناسبة دي عندنا nerve اسمه adrenergic ويروح على الeffector organ الـ Nerve ده ليه 4 خصائص «بيعرف يعمل»:

1.synthesis
2.storage
3.release
4.uptake

of noradrenaline.

طيب بيتصنع ازاي بقه الـ noradrenaline ده؟

أبدأ بـamino acid بره الـ nerve اسمه phenylealanine اللي بيتحول لـ tyrosine اللي بيتحول لـ DOPA بانزيم اسمه tyrosine hydroxylase وبعدين الـ DOPA تتحلو لـ Dopamine بانزيم اسمه Dopamine carboxylase وبعدين الـ Dopamine لازم يدخل جوه الـ vesicle ويتحول لـ noradrenaline انزيم اسمه Dopamine oxidase

.((hydroxylase
بعدها ال noradrenaline يتحول ل adrenaline
جوه النيرف.؟ الكلام ده غلط مينفعش
عشان ال nerve معندوش الأنزيم اللي اسمه phenylethanolamine N methyle transfrase
يفضل ال noradrenaline متحوش لحد ما ييجي ال action potential ويفتح ال NA channels ويدخل جوه العصب ويعمل depolarization وساعتها ال ca يدخل يفرقع ال vesicles ويخرج ال noradrenaline ويمسك في ال α وال β receptors
طيب مصيره ايه بعد ما يشتغل؟!
يحصله uptake ودي اكتر حاجة بتخلصك منه.
عندنا كام نوع من ال uptake:

1- neuronal uptake
2- granular uptake وده الجزء الوحيد اللي هيفضل active.
3- extraneuronal – tissue uptake

ايا كان ال noradrenaline بعد كده هيتكسر بإنزيم اسمه ال MAO، COMT ويديني VMA اللي بقدر اعرف من نسبته العيان ده عنده pheochromocytoma ولا لأ.
طيب بنعمل ايه بقا؟!
بجمع ال urine بتاع ال 24 ساعة كله واقيس ال VMA لو لاقيته من 2-6 mg /24h يبقى ده طبيعي جدا، لو لاقيته 50 فيما فوق يبقى ده pheochromatoma
نرجع بقا لل sympathomimetics وتقسيمتها ل direct، indirect.
هنسمع أسماء غريبة وبلاااش نتخض
اول مجموعة اسمها direct:
ودي فيها أدوية كتير:
1- adrenaline
2-noradrenaline
3- isoprenaline
4- dopamine
5- phenylephrine
6-dobutamine
ها عايزين تاني؟!: D
الأدوية دي بتشتغل على α او β او الأتنين وفي منها nonselective.
نيجي بقا لل indirect:
وده الدوا فيها بيشتغل على ال nerve ويخليه يطلع ال stored noradrenaline اللي بعد كده بيأثر على ال receptor يعني الدوا نفسه متعاملش مع ال indirect) receptor).

الأمثلة اللي في الكتاب منها Amphetamine وسمعناه زمان في ال general من الأدوية اللي قلنا عليها weak base وقلنا اننا كنا بنسميه زمان حبوب الطلبة أو حبوب التركيز (ابو صليبة).
اللي يعمل زيه بالظبط methamphetamine وده زيادة عن ال amphetamine ب methyl group وليه strong action على ال CNS بسبب ال methyl دي
لو أكلت جبنة وانت مكتئب وأخدت معاها MAO inhibitor ممكن تموت فيها.

في طريقة تانية لل indirect لكن مش موجودة في الكتاب.
وهيا ان الدوا بيمنع ال uptake بتاع ال noradrenaline فهيزوده ويعمله accumulation وبالتالي يعرف يشتغل على ال α وال β.
زي دوا اسمه Cocaine ولأن اخره مقطع (caine) يبقى بيشتغل ك local anathetic عن طريق انه بيقفل ال Na channel.
الدوا ده كمان شغال indirect sympathomimetic يعني بيشتغل sympathetic بطريقة غير مباشرة.
طيب هيا الناس بتدفع دم قلبها في الكوكايين ده ليه؟!
عشان شغله على ال CNS بيعلي المزاج وكده.
طبعا مشكلته انه بيعمل addiction.
كده عندنا 2 indirect واحد بيشتغل على ال nerve ويخليه يخرج noradrenaline وواحد تاني بيقلل ال uptake.
في حاجة جديدة بقا مكنتش موجودة في ال para اسمها Dual أو mixed drug
يعني بتشتغل على ال receptors و indirect بإنها تزود ال release of noradrenaline.

مكتوب عندنا ephedrine & mephentamine ال mephentamine مش هسمعه تاني الأ هنا.
اما ال ephedrine سمعناه مرتين، مرة في ال general قلنا عليه basic drug وفي ال mythenia gravis انه بيتاخد للعضلات vasodilatation & facilitation to neuromuscular transmition.
اكتب بقا جمبه مابين قوسين (mainly indirect).
عندنا تقسيمة تاني لمجموعة ال sympathomimetics:
1- catecholamine
2- non catecholamine
التقسيمة دي على حسب ال chemistry.
مجموعة ال catecholamines عندهم catechol nucleus، لكن ال non catecholamines معندهومش ال nucleus دي.
طيب فرقت في ايه تاني؟ ؟!
ال catecholamine -> lipid insoluble
ال noncatecholamine -< lipid soluble

انت كده عرفت ال distribution وال absorption بتاعهم.
ال catecholamine هيبقوا non absorbed orally فهاخدهم في شكل injection او drops
طيب تفتكر هيشتغلوا بسرعة ولا متأخر؟
دول بيتاخدوا injection او local يبقى اكيد بيشتغلوا بسرعة ودي بنسميها rapid onset of action.
طيب اخبارهم على ال brain ؟!!
تقريبا no effect او عشان نبقى ادق بيعدوا بكمية ضئيلة جدا جدا وليهم action ضعيف اوي على ال CNS.
طيب ال adrenaline وال noradrenaline ايه ال fate بتاعهم؟!
قلنا قبل كده uptake وبعدين يتكسروا بانزيم ال MAO و COMT وجزء صغير ينزل في ال urine unchanged.
قولي بقا ال duration of their action ؟!
لما بناخدهم بيدخلوا جوا الأعصاب وبيتكسروا بالأنزيمات يبقى ليهم short duration of action.
طيب مين هما بقا؟!

اول نوع مكتوب جنبه natural ودول موجودين في جسمك.

وفيه مكتوب عليهم synthetic.
مجموعة ال natural نحفظه من خطواط التصنيع، يعني:
Dopamine -> noradrenaline -> adrenaline
اما مجموعة ال synthetic فدول اتنين:
1- Isoprenaline
2- Dobutamine
كل ال catecholamines اللي قلناهم دول بيشتغلوا direct على ال receptor مباشرة.
non catecholamine مفيهومش catechol ring وبالتالي lipid soluble.
طيب أخبار ال absorption ايه؟
كويس يبقى يتاخدوا orally وطالما اتاخدوا oral يبقى ايه اخبار ال onset؟! delayed onset
طيب يعدي ال BBB ولا لأ؟! يعدي
وبالتالي ليه very powerful action on CNS.
بيحصلهم metabolization بإنزيمات تانية غير ال MAO & COMT، ايه هما الله اعلم.

وجزء منهم كبير جدا بينزل في ال urine unchanged.
وبالتالي كل مرة بيحصل filteration تاني وهكذا وبالتالي مش بنعرف نتخلص منهم

بسرعة فليهم long duration of action.
طيب لو حصل ان حد اتسمم ephedrine or amphetamine ازاي نتخلص منهم؟!

الأدوية دي كلها basic يبقى علشان اتخلص منها اعمل acidification لل urine.
عليك بس تحفظ على الأقل Ephedrine ، Amphetamine & Tyramine.
طيب هوا ال Ephedrine كان بيشتغل ازاي؟! -> Dual(mainly indirect)
وال Amphetamine؟ -> indirect
طيب ال Tyramine؟ -> indirect
يبقى كده ال catecholamines معظمهم بيشتغل direct لكن ال non catecholamines ملهومش قاعدة محددة في منهم بيشتغل direct وفي منهم بيشتغل indirect ومنهم mixed.
يبقي الجدول بقا الفرق بين ال super sensitivity & tachyphylaxis

يعني ايه super sensitivity؟!

لو افتكرنا مع بعض عيان ال Thyrotoxicosis عنده β1 receptors كتير على ال heart وبالتالي لو اديت واحد طبيعي agonist β1 هيعلي عند ه الضغط لكن لو اديت β1 agonist للعيان ده هيعلي الضغط جدا جدا جدا بنسبة كبيرة فالحل اني اقلل الجرعة
(exaggerated normal response to the drug)
كنا بنسمي ال drug intolerance >- super sensitivity
عندنا أسباب كتير ليها:
أولا إن العيال بياخد أدوية تانية.
ثانيا ان العيان عنده أمراض.
هقولك مثال وانت فكر معايا
cocaine واخدت معاه noradrenaline، لأن ال cocaine بيقلل ال uptake بتاع ال noradrenaline (indirect) فكأن جرعة ال noradrenaline زيادة.
مثال تاني مش محتاج شرح MAO inhibitors
قللت شغل الenzyme ، فكأني إديت overdose, من ال noreadrenaline،
اللي جاية صعبة شوية: D، ganglion blocker، دول بيقفلو Nn, اللي هي ال Nicotinic receptors on the ganglia
نسهلهالك شوية: D، عندنا heart عليه B1 Receptor و عندنا sympathetic ganglion،
جايله Nerve عبارة عن preganglionic ، بيطلع على طول acetylcholine، يبقى cholinergic ، ال Nerve بتاعنا الطبيعي إنه بيطلع actylcholine يشتغل على الNn اللي موجودة في ال ganglion، بالتالي بيفتح الchannles Nn على الNerve اللي بعده و يحصل AP
و يطلع Noreadrenaline, يشتغل على الreceptor B1, طيب خلينا نفترض إننا أدينا حاجه قفلت ال Nn ده، ساعتها مش هيبقى فيه transmission of impulses، و بالتالي

الreceptor مش هتعرف تعمل stimulation و أي receptor يتحرم من ال agonist بتاعه يحصله Upregulation و عدده يزيد، أرجع بقا أدي Noreadrenaline، هتلاقي ال Normal response is converted into an exaggerated one،

عندنا مجموعة أدوية اسمها sympatholytic، دوا يمنع الrelease بتاع ال noreadrenaline,

هو مالهوش علاقة بال ganglion لكن بيشتغل على ال nerve نفسه، كأنه مفيهوش noreadrenaline، و بالتالي الreceptor B، هتزيد و لما أرجع أدي الnoreadrenaline هيبقا فيه exaggerated response

يبقا لما أدي الadrenaline في الحلات دي، يبقا لازم أقلل الجرعة.

في أمراض تعمل hypersensitivity:

1-thyrotoxicosis increase the B1.

2- Glucoma causes superrsensitivity.

3- Acute hemmorhegic pencrititis leads to disturbance of protein formation

تطلع receptors with higher sensitivity.

الـ supersenstivity بتظهر مع الأدوية الـلي ليها direct and indirect action؟ ؟؟

بتظهر أكتر مع الأدوية اللي ليها Direct activity، طيب ليه ما ال indirect يزود ال adrenaline اللي يشتغل على الreceptors

عشان في الindirect كمية ال adrenaline بتكون in physiological amount فيعلى ال heart rate بس مش أوي لكن لو إديت دوا بره هتبقا superphysiological و هتعلى أكتر.

ال Acute acquired tolerance ‘tachyphlaxis’

يعني ايه tolerance ؟

Failure of normal response by the normal dose of the drug.

There are two types

congenital: a- Racial b-species c-individual

Acuired: a-cross b-Bacterial resistance c-tachyphlaxis.

لو إديت atropine في عين الأرنب هيستجيب؟

يستجيب لأن الatropinase موجود في البلازما عنده مش في عينه، لو إديت amphetamine or ephedrine هيشتغلو إزاي؟

Ephedrine mainly direct and Amphetamine Indirect.

هات قطة و إحقنها بأي واحد منها و شوف الضغط، ال Blood vessels عليها alpha 1 receptors, أي واحد منهم يشتغل عليها و يعلي الضغط.

إدي نفس الجرعه بعد ما الضغط يرجع طبيعي، هتلقيه بيعلى لكن أقل من المرة اللي

فاتت، إستنى يرجع طبيعي و إدي نفس الجرعة لغاية ما هتلاقي إن الضغط مش هيتيغر, تفسيرها؟ في ناس قالت Down regulation لكن علشان يحصل down regulation ده محتاج وقت طويل, لكن هي اسمها Acute Acquried tolerance. يعني حصلت بسرعه و مرة واحده. و السبب إن الجرعة اللي إدتها في الأول خرجت الـ noreadrenaline و عمل الـ action بتاعه، على الـ receptor بعد كده مع الجرعة التانيه الـ Nerve كان لسه ما عوضش الnoreadrenaline ، بدل اللي خرج منه و اتكسر فخرج حبة أقل، لغاية ما يبقاش في إستجابه، ساعتها there's depletion of stored NA.

If this drug was direct acting, every time you give it there will be an increase in the blood pressure.

في العملي هيقول إنا حقنت دوا و عايز أعرف direct or indirect? لو حصل معاه tachyphylaxis يبقي indirect ولو لو لأ يبقي direct

If we did sympathectomy، can we differentiate between direct and indirect drugs?

يعني ايه sympathectomy ؟ يعني عندي Blood vessel with its α1 receptors, و جايله nerve

انا هشيل الnerve و هستنى تلات أربع أيام، لو إديت دوا indirect ده محتاج الnerve علشان يطلع منه NA ، بالتالي لو الnerve مش موجود مش هعرف أشتغل بالـ Indirect لكن لو إديت Direct هيشتغل على الـ receptor و تأثيره هيزيد لان لما شلت الnerve حصل upregulation and the receptor number has increased،

و بكده يكون تأثير الsympathectomy on dirct drugs, an exaggerated response

And on indirect, no responeضيع شغلها، الأدوية الdual مكتوب في الكتاب إن بيحصل معاها supersenstivity، كمان tachyphlaxis,

مجموعة الـ Non catecholamines مقسمهم على حسب الأستعمال:

هم عبارة عن sympathomimetic drugs that don't contain catechol، they can pass BBB and have action on the CNS، and absorbed orally which means delayed action، no degradation by COMT or MAO so execreted in urine and long duration of action.

بيشتغلو إزاي. ؟ الcatecholamines كانو direct.

لكن الNon مالهمش قاعده منهم الdual، direct and indirect. كتاب القسم مقسمهم حسب الأستعمال, ما تحفظش الأسامي دلوقتي:

مجموعه anroxegeinc يعني فقدان الشهيه، أدوية بديها علشان أسد النفس و علشان أخس. و لا تستخدم في الطب الأن لأنها تسبب الأدمان. أدوية اسمها vasopressin، يعني يعملو VC و يعلو الضغط فيعالجو الHypotension

كان زمان مكتوب معاهم الnoreadrenaline لكن دي كانت غلطة لأنه catecholamines.

المجموعه اللي بعدها اسمها:

nasal decongestnant يعني بيعملو VC يعني بيشتغلو على α1receptors

They all end with 'Zoline" 1-Naphazoline 2-tetrazoline 3-xylometazoline,. آخر واحده اسم سهل psuedophedin.

المجموعه اللي بعدها اسمها VD and uterine relaxant، و دول بيشتغلو على β2 receptor زي ال isoxsuprine and Ritodrine.

آخر مجموعه اسمها bronchodilator. بيعالجو ال bronchial asthma علشان بيشتغلو على الβ2

المجموعه دي متقسمة لاتنين سابا ولابا D:

SABA: short acting β2 agonist

بتشتغل بسرعه و ماتتطولش، أديها في حالة الattack

LABA: long acting β2 agonist

تشتغل ببطئ و تفضل شوية أديها في حالة ال tachyphlaxis كوقاية.

الأسماء لا مفر منها هنا, في العملي في الbronchial asthma هنسمع عن ال sulbatamol and tesbutaline و هنسمع عن دوا إسمه salmetisal، formotisal، Bambuterol

All SABA and LABA are taken through inhalation except Bambuterol اللي طنش المعلومة دي نقص درجة

The question was: which of the following drugs 'Bronchodilator" is given orally?

A: Bambiutiirol.

what's their effect on heart

Since they're B2 agonist, يبقو ما يعملوش حاجه على القلب؟

لأ يعملو، B2 agonist decrease the blood pressure so they cause reflexال tachycardia.

يبقا ممنوعين للي عنده:

1-tachycardia 2-arrythmias 3- angina 4-hypotension

هنبدأ المرة الجاية في الأدرينالين